



Université de Paris

**Université de Paris**  
**Master 2 Economie de la Santé**  
**Evaluation des technologies de Santé**  
**Année 2021-2022**

**MODULE 6**  
**-**  
**MODELISATION**

Elise Cabout

[ecabout.reesfrance@orange.fr](mailto:ecabout.reesfrance@orange.fr)

Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé

28, rue d'Assas  
75006 Paris – France  
Tel. 01 44 39 16 90

E-mail. [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr) – Web. [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)



# Référence bibliographique

- ◆ Edlin, R., McCabe, C., Hulme, C., Hall, P., Wright, J. Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment : A Practical Course. 2015. Adis
- ◆ Gold ML, Siegel JE, Russell LB, and Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press, 1996
- ◆ Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes. Third edition*. Oxford: Oxford University Press; 2005
- ◆ Andrew Briggs, Mark Sculpher, Karl Claxton. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, 2006
- ◆ Alistair M. Gray , Philip M. Clarke , Jane L. Wolstenholme , Sarah Wordsworth. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare*. Oxford HandSbooks in Health Economic Evaluation. 2010.
- ◆ Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011 URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
- ◆ P. LEVY ET C. LE PEN : L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE - CONCEPTS ET MÉTHODES.

# Plan du cours du module 6

1. Introduction
2. La modélisation
  - a. Qu'est ce qu'une modélisation ?
  - b. Différents types de modèles
  - c. Etapes de construction et choix structurants
3. Analyse des résultats
  - a. RDCR et intervalle de confiance
  - b. Plan Coût-Efficacité
  - c. Dominance et frontière d'efficience
  - d. Bénéfice monétaire net
4. Arbre de décision
  - a. Principe
  - b. Exemple

# Plan du cours du module 6

## 5. Modèle de Markov

- a. Principe
- b. Éléments clés de modélisation
- c. Exemple

## 6. Modèle de survie partitionnée

- a. Principe
- b. Méthode des modèles de durée
- c. Différentes distributions
- d. Ajustement des courbes
- e. Extrapolation

**Modèle d'AIRE SOUS LA COURBE  
ou SURVIE PARTITIONNEE**



- ❖ Suivi d'une cohorte théorique dans le temps qui passent d'un ensemble d'états de santé exhaustifs et mutuellement exclusifs
- ❖ Contrairement au modèle de Markov, le passage d'un état à un autre n'est pas dicté par des probabilités de transition
- ❖ Estimation de la proportion dans chaque état à partir d'équations paramétriques de survie issues de courbe de survie.
  - Modélisation les traitements dans le cancer avec des courbes de survie distinctes entre la survie globale et la survie sans progression
- ❖ Partitionné : différentes courbes de survie en fonction des différents états de santé (une courbe par état de santé)



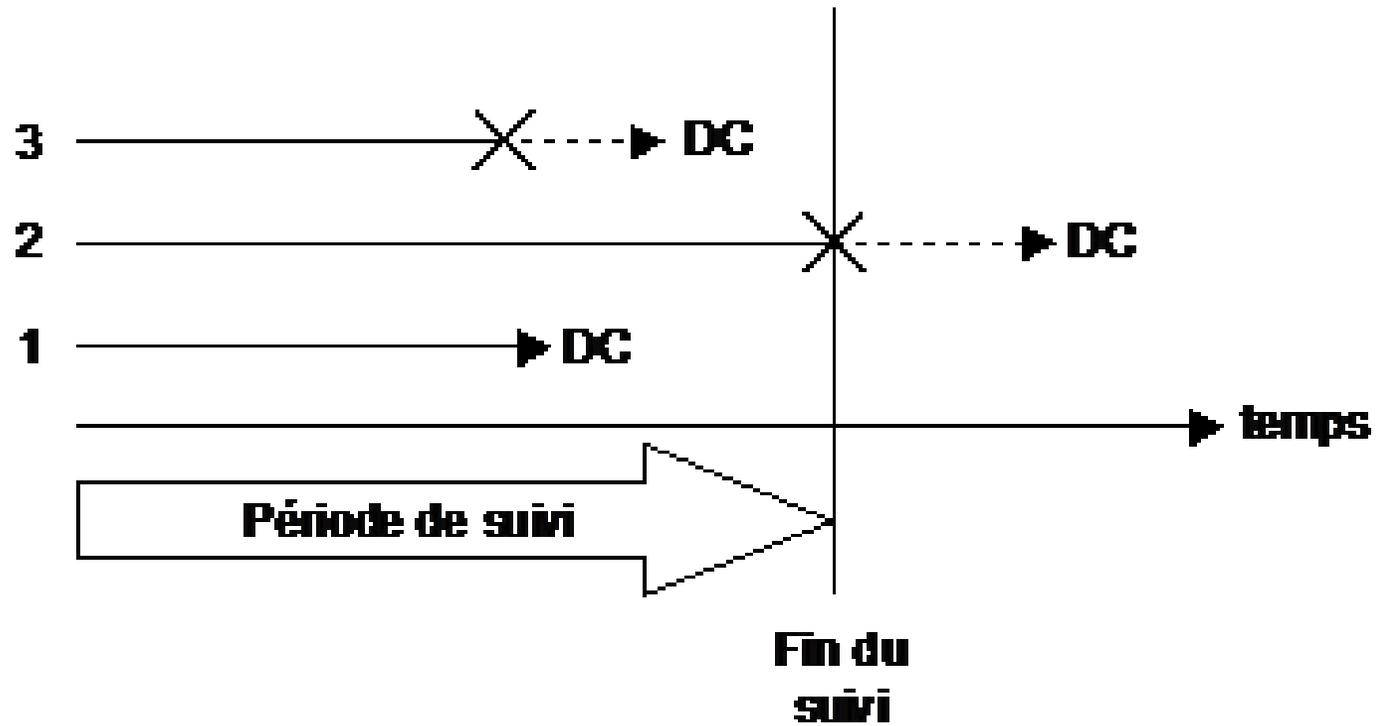
# **Analyse de survie**

- ◆ Consiste à observer l'occurrence d'un évènement dans une population d'intérêt au cours du temps
- ◆ Un élément clé du calcul de survie : la censure
  - L'évènement n'est pas observé pour tous les patients sur la période d'étude. Cela ne veut pas dire qu'il n'aura jamais lieu.
- ◆ Le calcul de survie consiste à calculer une probabilité qui compte des données censurées, c'est-à-dire de la durée de surveillance propre à chaque sujet

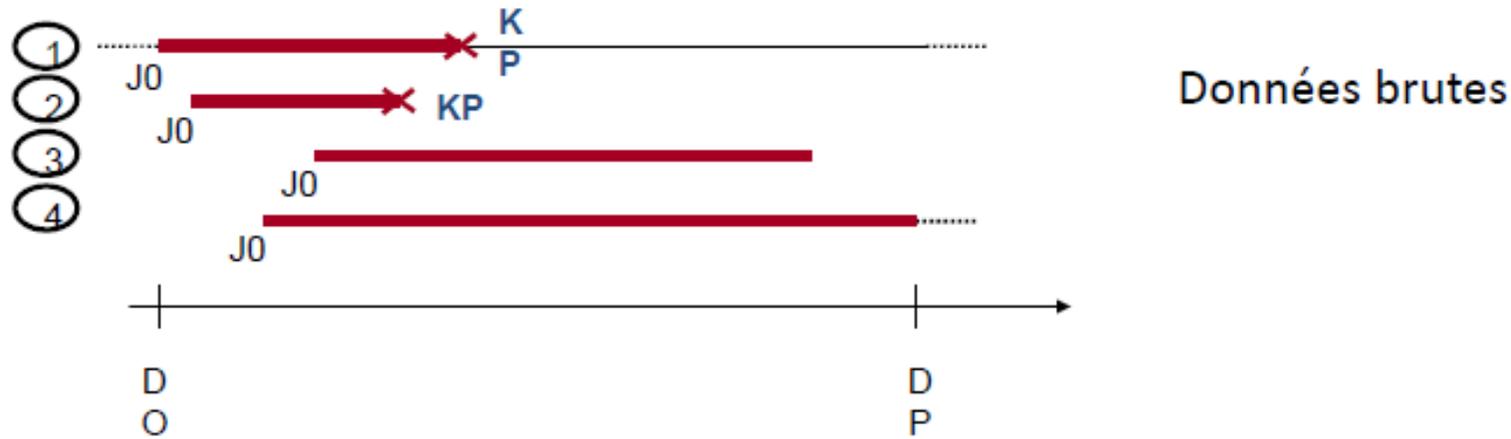
- ❖ On s'intéresse à un évènement binaire (ex: décès, rechute)
- ❖ On définit une date d'origine homogène à l'ensemble des patients (ex: date de diagnostic)
- ❖ Les données sont censurées : tous les patients ne sont pas observés avec le même temps de suivi
- ❖ Pour chaque patient, on calcule un délai de survie :
  - Si l'évènement à lieu : date d'évènement – date d'origine
  - Si l'évènement n'a pas lieu, patient censuré : délai de survie inconnu

- ❖ Importance de définir différentes dates pour définir la durée de de survenue de l'évènement
  - Date d'origine : date d'entrée dans l'étude, date de diagnostic
  - Date d'évènement : date du décès, date de la rechute
  - Date des dernières nouvelles : dernières nouvelles
  - Date de point : gel de la base de données, date de fin d'étude
- ❖ Un patient qui n'a pas fait l'évènement à la date de point est censuré à cette date

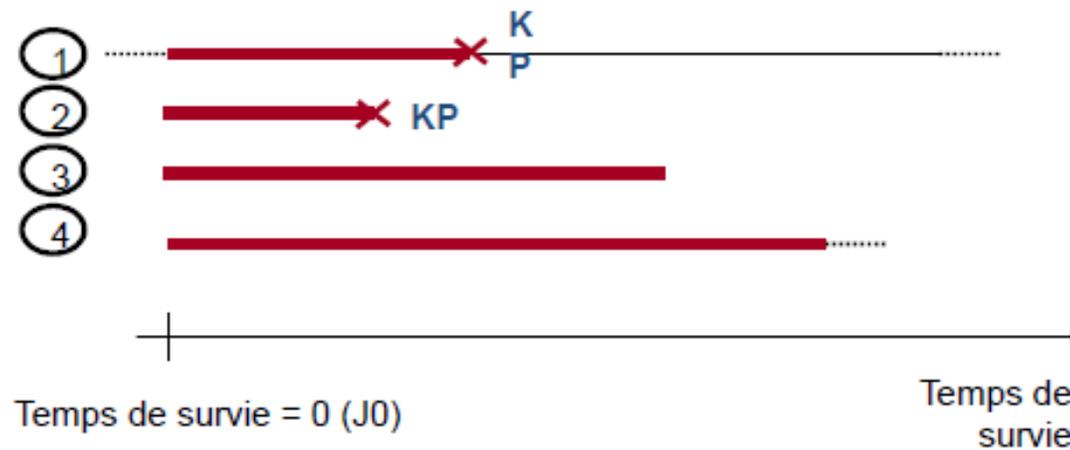
# Exemple



# Illustration et transformation des données



**Temps de survie** = délai entre la date d'entrée dans l'étude et la date de censure/événement

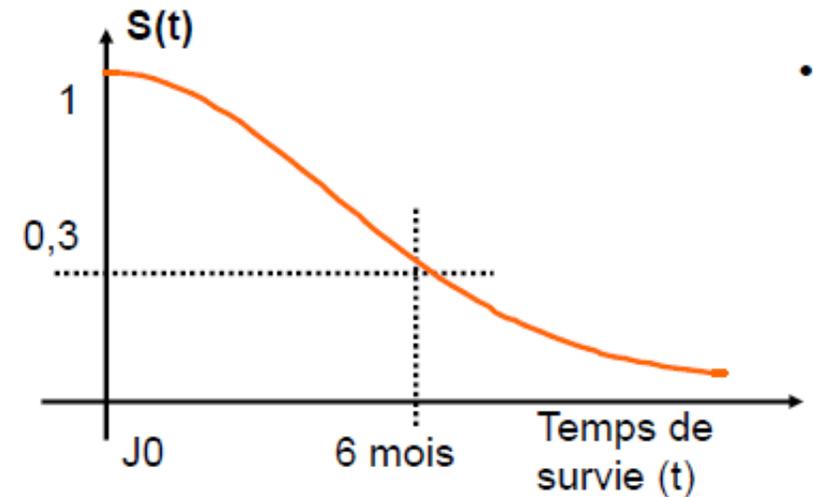


- ◆ **Survie globale** : durée de vie d'un patient atteints du myélome multiple
- ◆ **Survie sans récurrence** : durée de survenue d'une récurrence avec l'instauration d'un traitement

- ◆ A un certain  $t$  après la date d'entrée,  
**Quelle est la probabilité pour les patients de ne pas (encore) présenter l'évènement ?**
- ◆ On sait que cette probabilité diminue dans le temps
- ◆ Pour décrire l'évolution de cette probabilité dans le temps, on définit une fonction de survie
- ◆ Le but de l'analyse de survie est d'estimer cette fonction

# Fonction de survie

- La fonction de survie  $S(t)$  est la probabilité de ne pas avoir encore présenté l'évènement à l'instant  $t$
- À  $t=0$ ,  $S(t) = 100\%$
- À  $t$  très grand,  $S(t) = 0$  si l'évènement se produit obligatoirement (ex: décès)
- $S(t=6\text{mois}) = 0,3 \rightarrow$  la probabilité de survie à 6 mois est de 30%  $\rightarrow$  les patients ont une probabilité de 30% d'être indemnes de l'évènement 6 mois après  $J_0$



- ❖ **Méthode non paramétrique** : Kaplan-Meier (fonction en escalier), survie actuarielle
- ❖ **Méthode paramétrique** : modèle exponentiel, modèle de Weibull

# Méthode non paramétrique – Méthode de Kaplan Meier

- ❖ **Méthode non paramétrique** : pas d'hypothèse sur la distribution des délais de survie
- ❖ **Hypothèse** : la censure est non informative (indépendance entre le délai de survie et le processus à l'origine de la censure)
- ❖ C'est la probabilité d'être vivant en  $t$  sachant que l'on était vivant juste avant  $t$
- ❖ Repose sur une *hypothèse conditionnelle* : être en vie à l'instant  $t$ , c'est être en vie juste avant cet instant  $t$ , et ne pas mourir à cet instant (produit des probabilités de survie conditionnelles)

- Estimer la probabilité de ne pas faire l'évènement à chaque temps  $t$

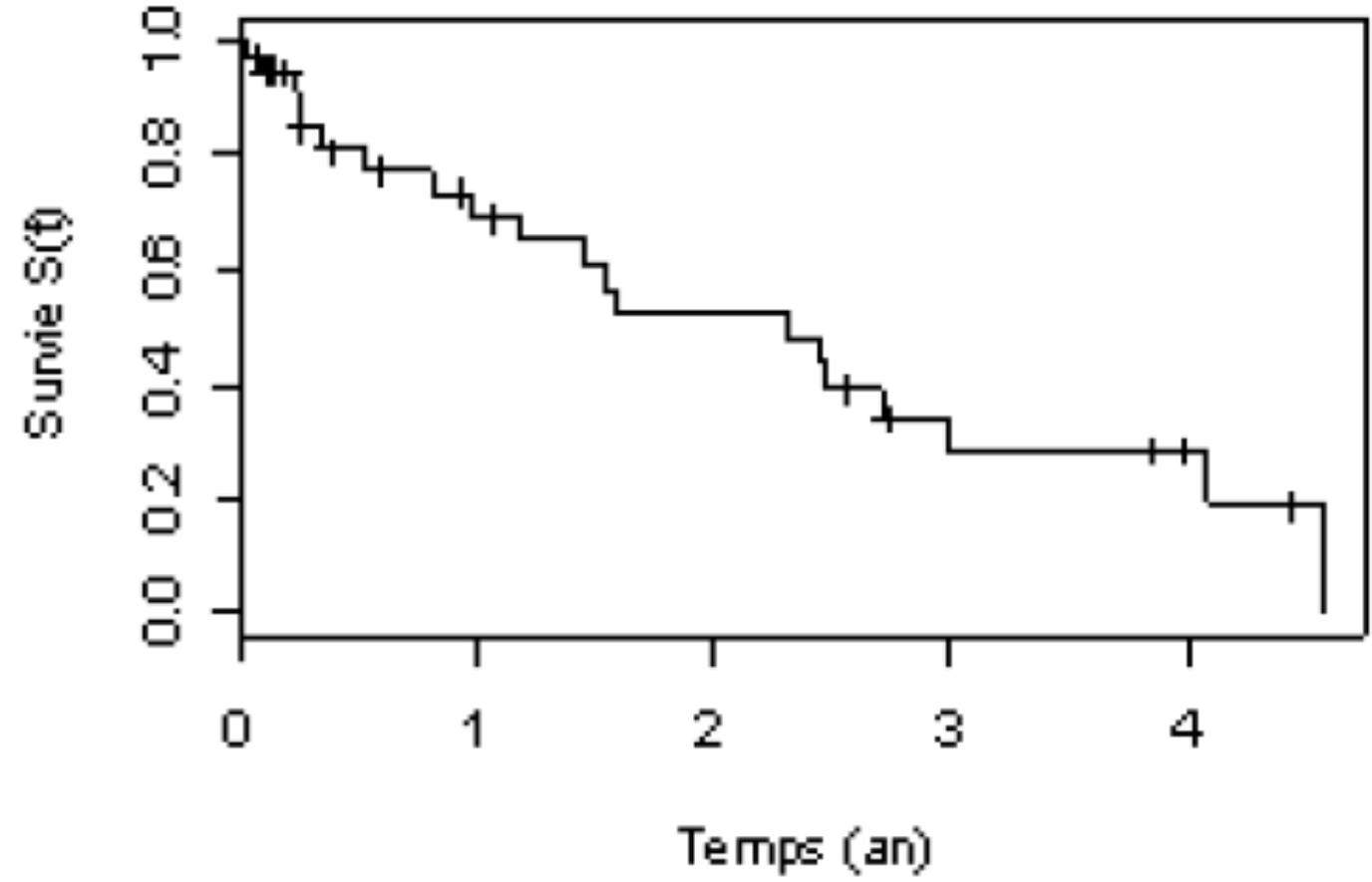
$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \frac{n_j - d_j}{n_j} = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$

Avec  $n_j$  le nombre de patients à risque juste avant  $t$

$d_j$  le nombre d'évènements observés à l'instant  $t$

- ◆ Estimation à partir de données observées
- ◆ Observations des temps d'évènements
- ◆ Prendre en compte les données censurées
- ◆ Principe à chaque temps :
  - Identifier les sujets à risque
  - Compter les évènements

# Illustration d'une courbe de Kaplan-Meier

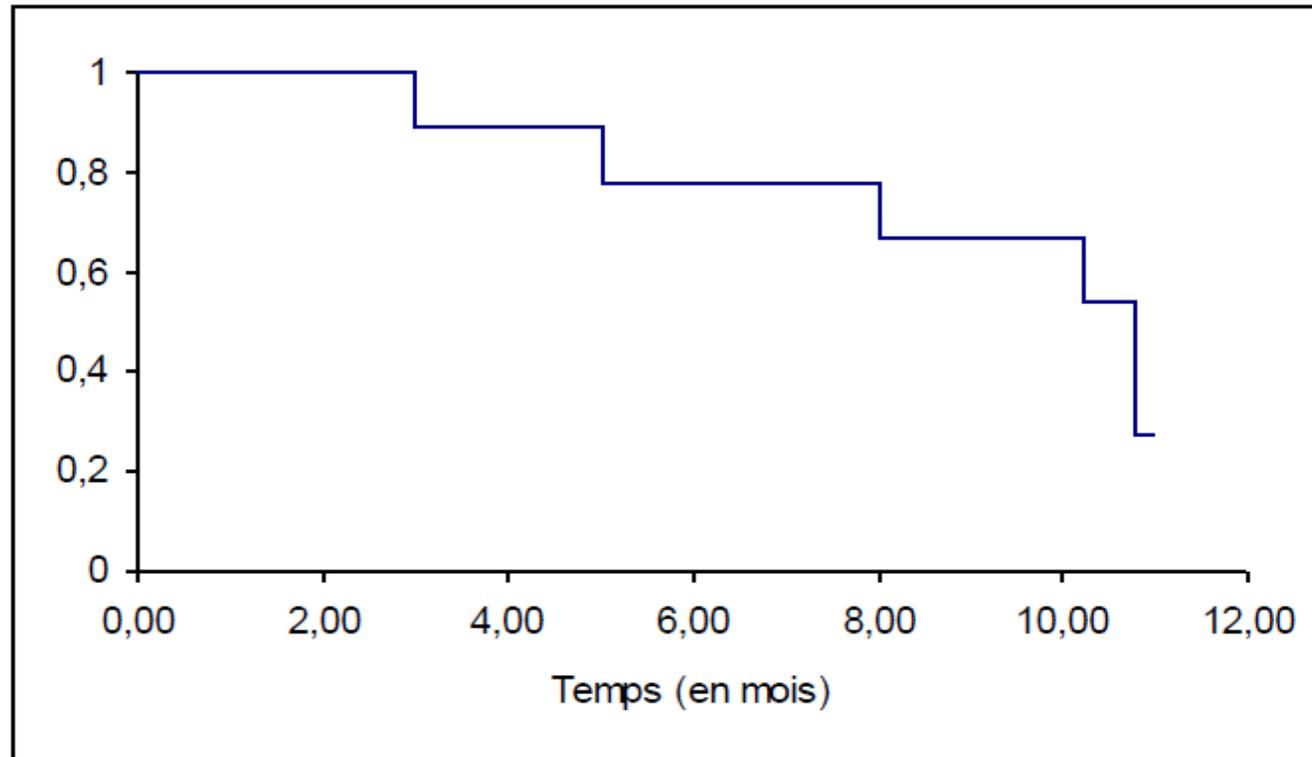


# Tableau de calcul

t	Evènement $d_j$	Censure	Nb à risque avant t $n_j$	$1 - \frac{d_j}{n_j}$	S(t)
0	0	0	100	1,00	1,00
0,1	1	0	100	0,99	0,99
0,2	0	1	99	1,00	0,99
0,5	1	0	98	0,99	0,98
1,1	1	1	97	0,99	0,97
1,5	0	1	95	1,00	0,97
2	1	0	94	0,99	0,96
3,5	1	0	93	0,99	0,95
10	0	1	92	1,00	0,95

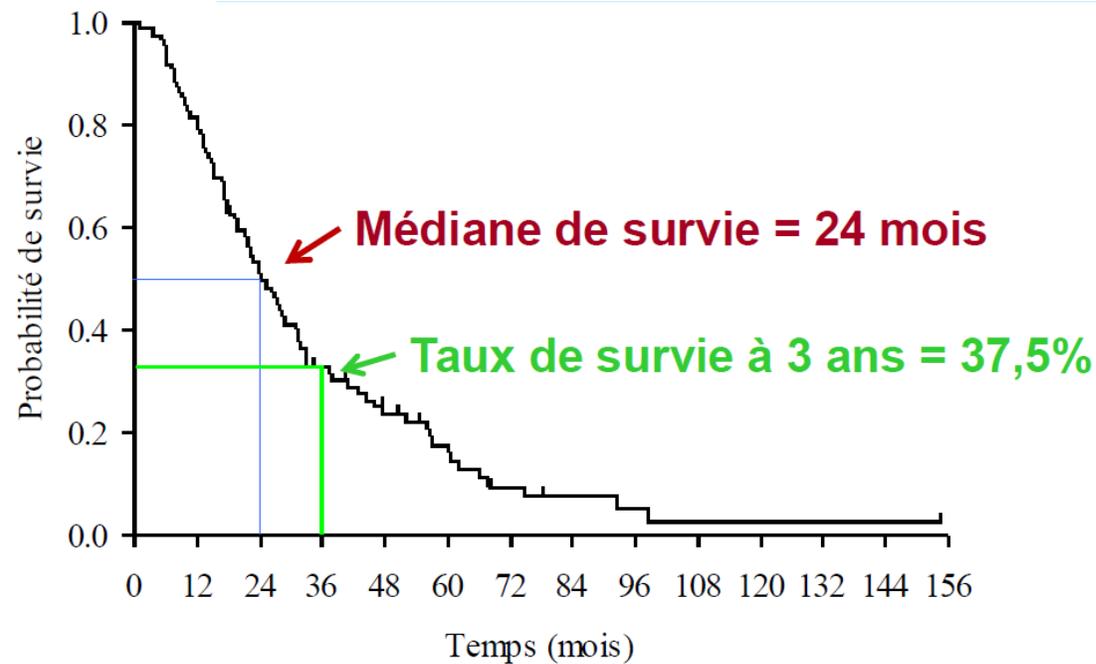
- ◆ Une courbe de survie de Kaplan-Meier est toujours en forme d'« escaliers »
- ◆ A chaque évènement, il y a une diminution de la probabilité de survie
- ◆ Les censures ne sont pas toujours représentées sur la courbe de survie, mais elles interviennent dans les calculs

## Courbe de survie de Kaplan-Meier

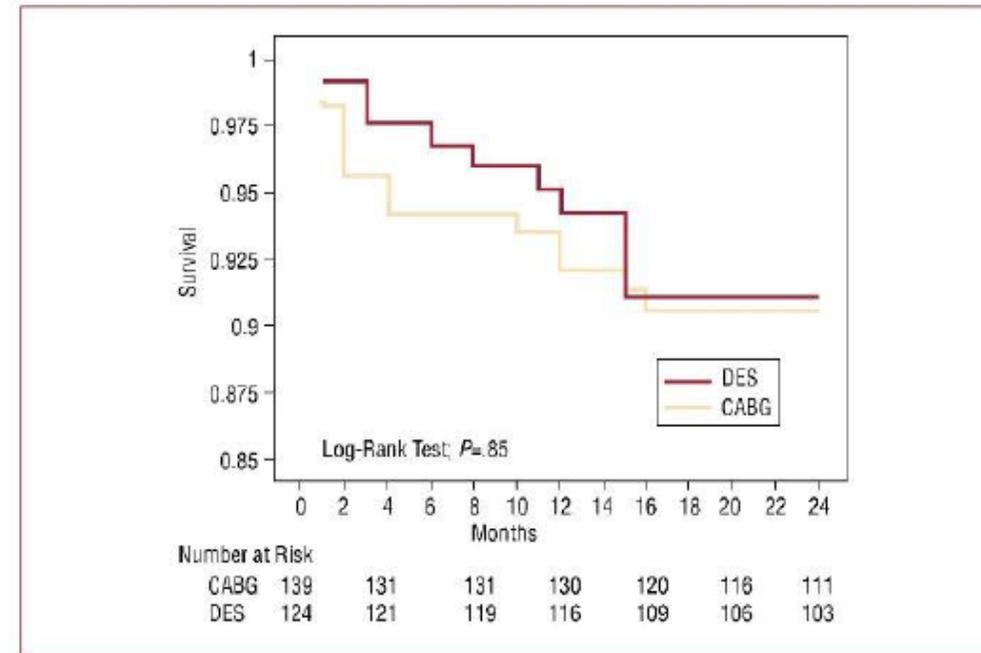
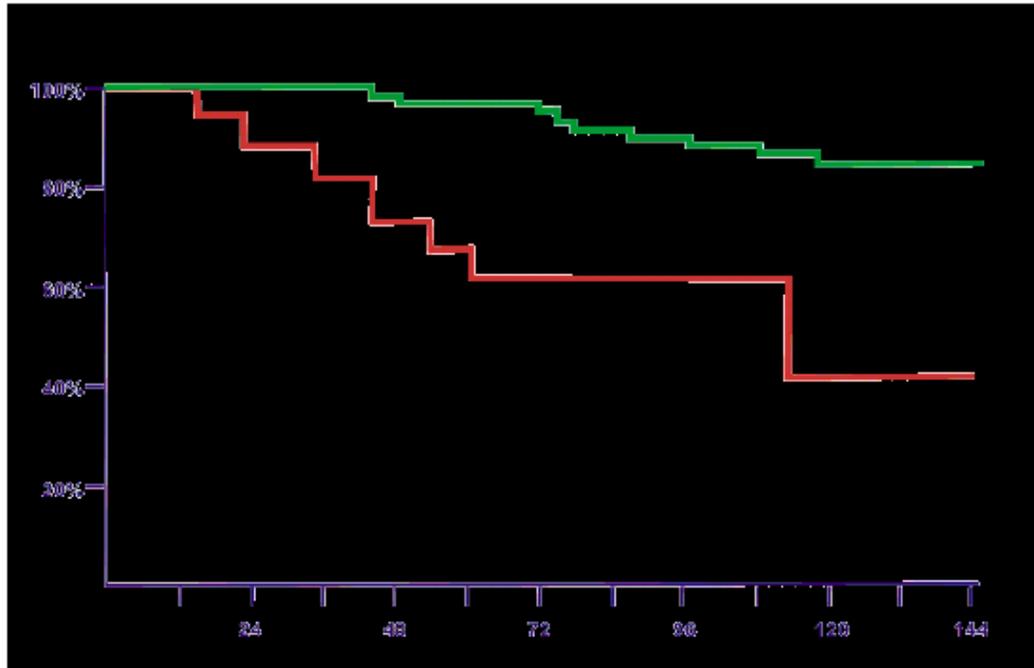


# Estimation de la médiane de survie

- ◆ Temps auquel la fonction de survie estimée vaut 0,5.
- ◆ 50% des patients ont vécu l'évènement



# Effet d'un traitement



Est-ce que la survie est différente entre les deux groupes de traitements (différences statistiquement significative) ?

## ▼ Comparer deux courbes de survie dans leur ensemble : **test du Logrank**

- Si à un temps donné, la moitié des patients observés sont dans le groupe A et la moitié dans le groupe B, alors en moyenne la moitié des décès devrait survenir dans le groupe A et la moitié dans le groupe B
- Sauf si le traitement A est beaucoup moins efficace que le B ou inversement

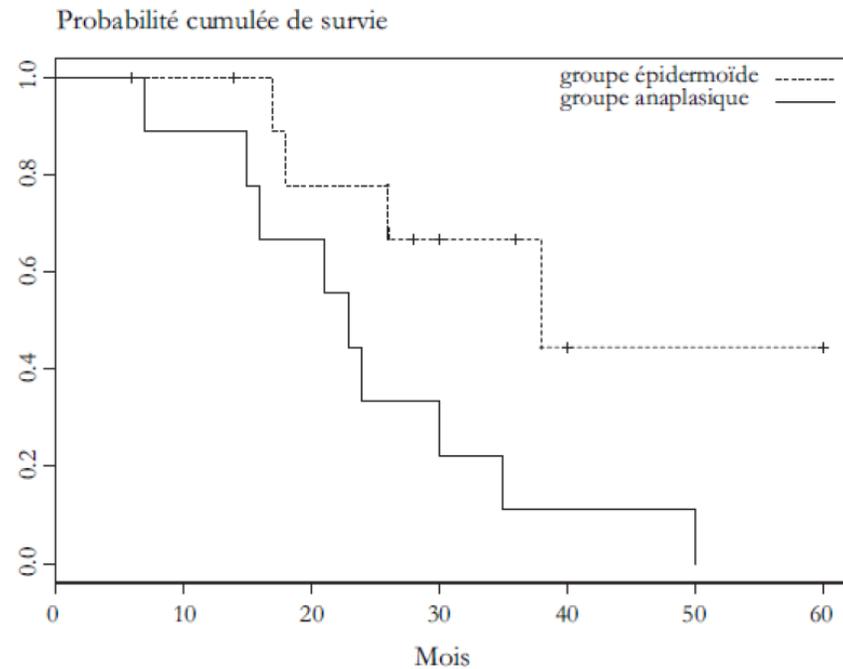
# Test du Logrank

- ◆ Nombre observé de décès pendant la période :  $O_a$  et  $O_b$
- ◆ Nombre estimé de décès attendus si la mortalité était la même dans les deux groupes :  $E_a$  et  $E_b$
- ◆  $H_0$  : égalité des fonctions de survie dans les 2 groupes à chaque temps

$$\chi^2 = \frac{(O_A - E_A)^2}{E_A} + \frac{(O_B - E_B)^2}{E_B} \sim \chi(1ddl)$$

Le nombre de degrés de liberté (ddl) = nombre de groupes -1

Exemple: Comparaison de 2 courbes de survie en fonction de l'histologie du cancer du poumon



# Exemple

Temps	Groupe A		Groupe B		Ensemble			Nombre de décès attendus dans le groupe A ( $n_{A_i} \times d_i / n_i$ )	Nombre de décès attendus dans le groupe B ( $n_{B_i} \times d_i / n_i$ )
	Nombre de patients à risque $n_{A_i}$	Nombre de décès observés $d_{A_i}$	Nombre de patients à risque $n_{B_i}$	Nombre de décès observés $d_{B_i}$	Nombre total de patients à risque $n_i$	Nombre total de décès observés $d_i$	Probabilité de décès au temps $t_i$ $d_i / n_i$		
6	10	0	10*	0	20	0	0	0	0
7	10	0	9	1	19	1	0,053	0,526	0,474
14	10*	0	8	0	18	0	0	0	0
15	9	0	8	1	17	1	0,059	0,529	0,471
16	9	0	7	1	16	1	0,063	0,563	0,438
17	9	1	6	0	15	1	0,067	0,600	0,400
18	8	1	6	0	14	1	0,071	0,571	0,429
21	7	0	6	1	13	1	0,077	0,538	0,462
23	7	0	5	1	12	1	0,083	0,583	0,417
24	7	0	4	1	11	1	0,091	0,636	0,364
26	7	1	3	0	10	1	0,1	0,700	0,300
28	6*	0	3	0	9	0	0	0	0
30	5*	0	3	1	8	1	0,125	0,625	0,375
35	4	0	2	1	6	1	0,167	0,667	0,333
36	4*	0	1	0	5	0	0	0	0
38	3	1	1	0	4	1	0,25	0,750	0,250
40	2*	0	1	0	3	0	0	0	0
50	1	0	1	1	2	1	0,50	0,500	0,500
60	1*	0	0	0	1	0	0	0	0
<b>Total</b>		<b>4</b>		<b>9</b>		<b>13</b>		<b>7,789</b>	<b>5,211</b>

L'étoile \* indique la présence d'une donnée censurée (c'est-à-dire une interruption de suivi à cette date).

# Exemple

$$\chi^2 = \frac{(4 - 7,8)^2}{7,8} + \frac{(9 - 5,2)^2}{5,2} = 4,6$$

**P-Value = 0,03**  
**Conclusion ?**

Temps	Groupe A		Groupe B		Ensemble			Nombre de décès attendus dans le groupe A $(n_{A_i} \times d_i) / n_i$	Nombre de décès attendus dans le groupe B $(n_{B_i} \times d_i) / n_i$
	Nombre de patients à risque $n_{A_i}$	Nombre de décès observés $d_{A_i}$	Nombre de patients à risque $n_{B_i}$	Nombre de décès observés $d_{B_i}$	Nombre total de patients à risque $n_i$	Nombre total de décès observés $d_i$	Probabilité de décès au temps $t_i$ $d_i / n_i$		
6	10	0	10*	0	20	0	0	0	0
7	10	0	9	1	19	1	0,053	0,526	0,474
14	10*	0	8	0	18	0	0	0	0
15	9	0	8	1	17	1	0,059	0,529	0,471
16	9	0	7	1	16	1	0,063	0,563	0,438
17	9	1	6	0	15	1	0,067	0,600	0,400
18	8	1	6	0	14	1	0,071	0,571	0,429
21	7	0	6	1	13	1	0,077	0,538	0,462
23	7	0	5	1	12	1	0,083	0,583	0,417
24	7	0	4	1	11	1	0,091	0,636	0,364
26	7	1	3	0	10	1	0,1	0,700	0,300
28	6*	0	3	0	9	0	0	0	0
30	5*	0	3	1	8	1	0,125	0,625	0,375
35	4	0	2	1	6	1	0,167	0,667	0,333
36	4*	0	1	0	5	0	0	0	0
38	3	1	1	0	4	1	0,25	0,750	0,250
40	2*	0	1	0	3	0	0	0	0
50	1	0	1	1	2	1	0,50	0,500	0,500
60	1*	0	0	0	1	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>13</b>		<b>7,789</b>	<b>5,211</b>

L'étoile \* indique la présence d'une donnée censurée (c'est-à-dire une interruption de suivi à cette date).

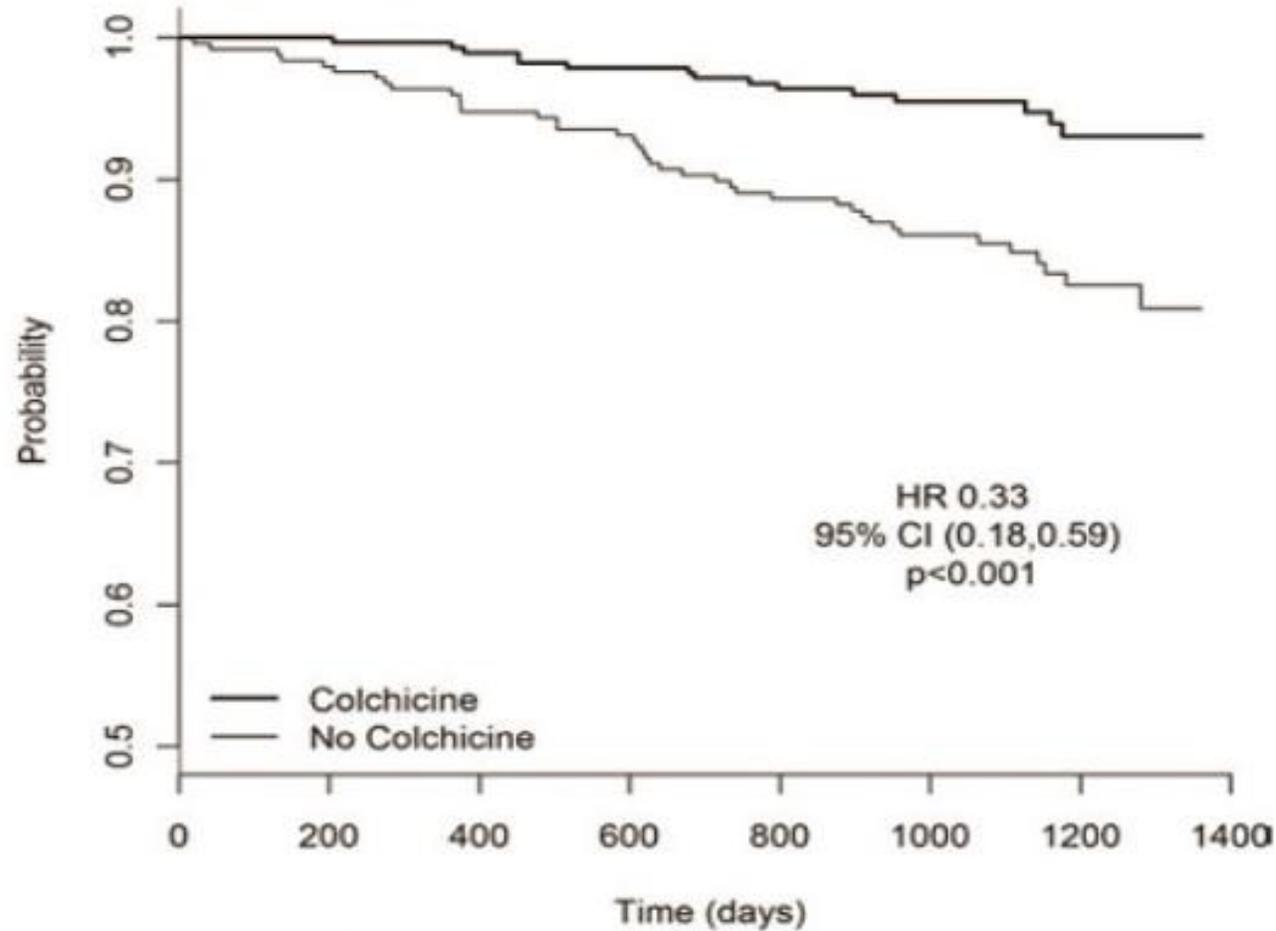
# Quantifier l'effet d'un traitement

- ◆ Hazard Ratio (HR) : **risque relatif**
- ◆ Rapport du risque instantané de décès dans le groupe expérimental ( $h_e$ ) et du risque instantané de décès dans le groupe contrôle ( $h_c$ ) :

$$HR(t) = h_e(t) / h_c(t)$$

- ◆ Le HR s'interprète par rapport à 1 :
  - $HR < 1$  : réduction du risque grâce au traitement
  - $HR = 1$  : absence d'effet de traitement
  - $HR > 1$  : augmentation du risque grâce au traitement

# Exemple



	Number at risk						
Colchicine	282	281	277	272	249	192	83
No Colchicine	250	244	234	229	212	184	85

- ❖ Écriture de la distribution des durées de survie comme une fonction paramétrique du temps
- ❖ On suppose que l'outcome (temps de survie) suit une famille de distribution et on estime le(s) paramètre(s) de la fonction à partir des données
- ❖ Permet d'extrapoler au-delà des données disponibles mais nécessite de faire une hypothèse sur le forme de la distribution



# DISTRIBUTION DE SURVIE

# Modèle De Durée: Les Fonctions De Base

La **fonction de répartition**  $F(t)$  est la probabilité que l'événement se produise avant le temps  $t$  :

$$F(t) = P(T \leq t)$$

La **fonction de survie**  $S(t)$  est la probabilité que l'événement ne se produise pas avant le temps  $t$ . Elle est définie par l'équation suivante :

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t)$$

La **fonction de densité**  $f(t)$  représente la probabilité que l'événement se produise après le temps  $t$  dans l'intervalle  $[t; t + \varepsilon]$  :

$$f(t) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \varepsilon)}{\varepsilon} \quad \text{ou} \quad f(t) = \frac{dF(t)}{dt} = \frac{d(1 - S(t))}{dt} = -S'(t)$$

La **fonction de risque** ou de risque instantané  $h(t)$  est le risque que l'événement se produise au cours d'un intervalle de temps  $[t; t + \varepsilon]$  sachant que jusqu'à  $t$  cet événement n'a pas eu lieu :

$$h(t) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \varepsilon | t \leq T)}{\varepsilon} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

La **fonction de risque cumulé**  $H(t)$  est l'intégrale de la fonction de risque instantané jusqu'à l'instant à  $t$  .

$$H(t) = \int_0^t \frac{f(u)}{S(u)} du \Rightarrow S(t) = \exp(-H(t))$$

# Distribution Exponentielle

La distribution exponentielle suppose un taux de risque constant au fil du temps :

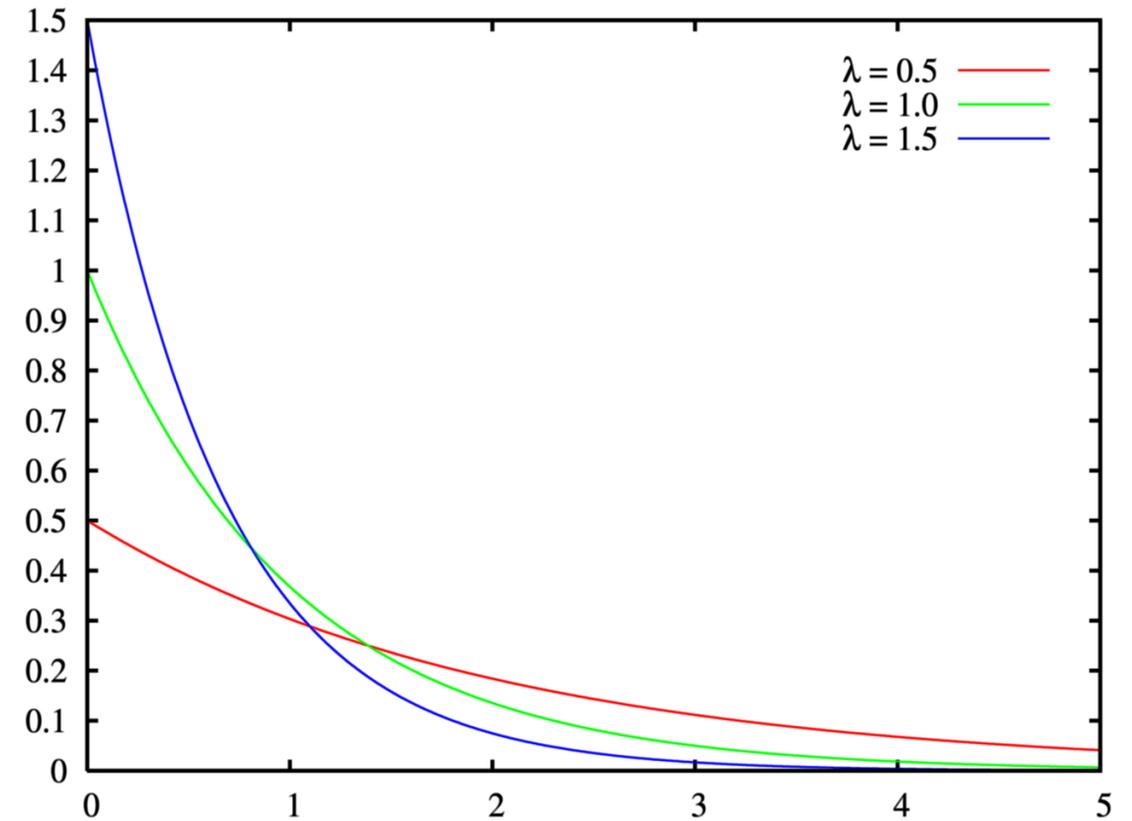
$$f(t) = \lambda e^{-\lambda t}$$

$$S(t) = e^{-\lambda t}$$

$$h(t) = \lambda, \lambda > 0$$

$$H(t) = \lambda t$$

Densité de probabilité



# Distribution de Weibull

•  $\lambda > 0$  paramètre de l'échelle

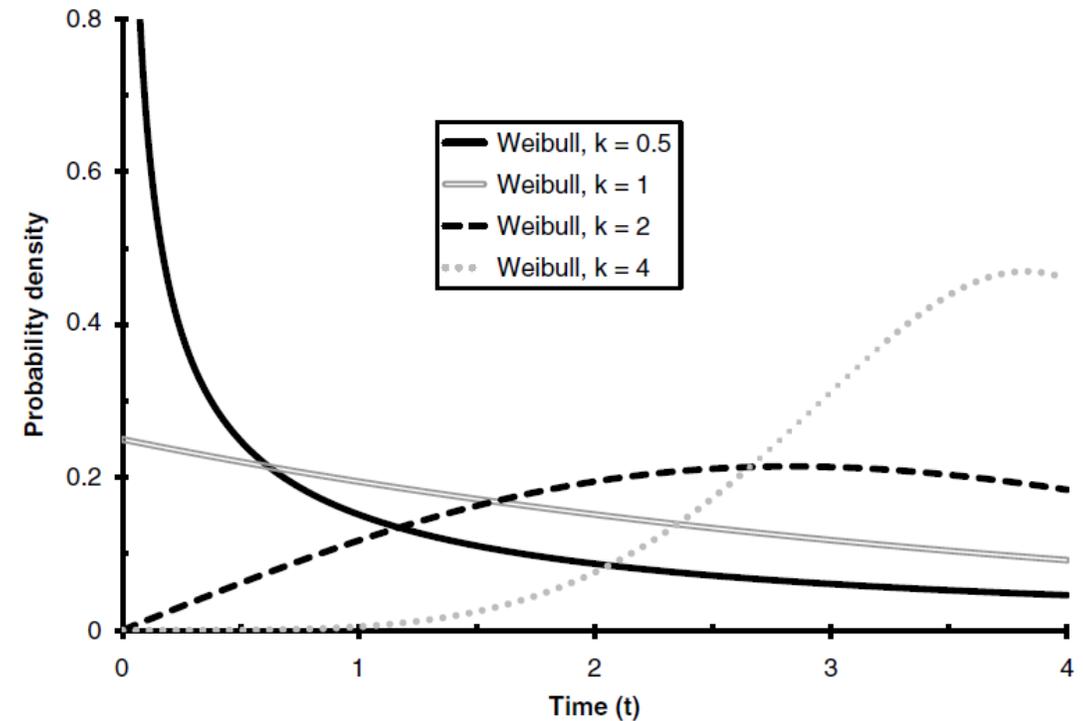
•  $\gamma > 0$  paramètre de forme

$$S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma}$$
$$h(t) = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1}$$

$\lambda \uparrow$ , fonction de survie  $\searrow$ .

$\gamma$  définit le changement du risque dans le temps :

- $\gamma = 1$ , le risque est constant (équivalent à la fonction exponentielle)
- $\gamma > 1$ , le risque augmente avec le temps
- $\gamma < 1$ , le risque diminue avec le temps



# Distribution de Gompertz

•  $\lambda > 0$  paramètre de l'échelle,  $\gamma > 0$  paramètre de la forme

$$S(t) = \exp\left\{-\frac{\lambda}{\gamma}(1 - e^{\gamma t})\right\}$$

$$h(t) = \lambda e^{\gamma t}$$

$$H(t) = -\frac{\lambda}{\gamma}(1 - e^{\gamma t})$$

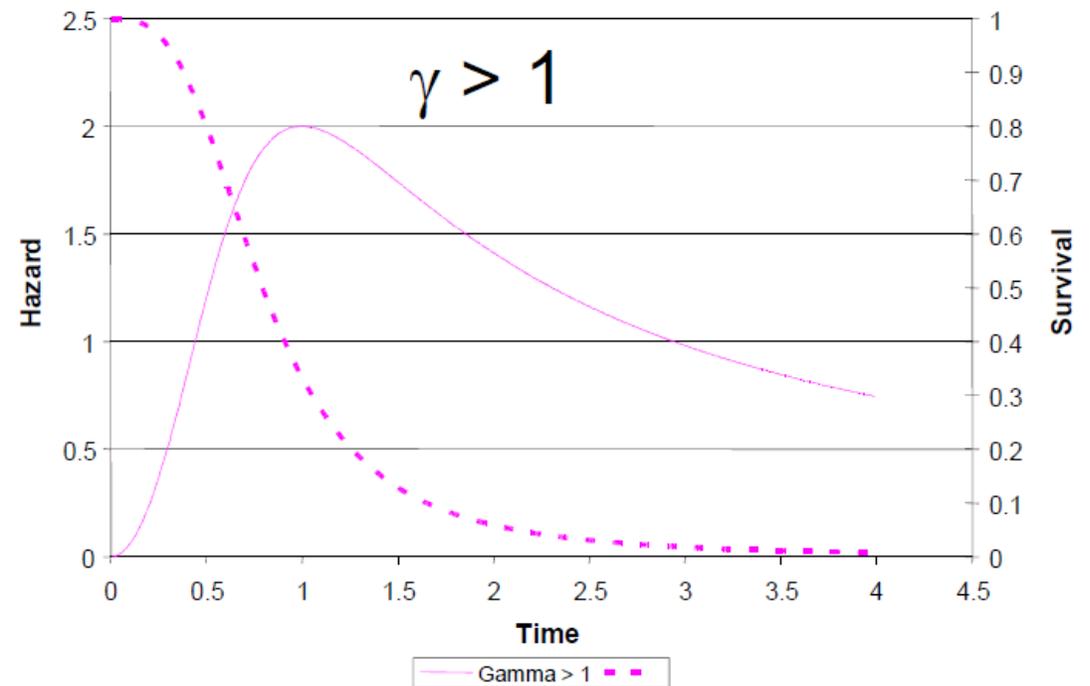
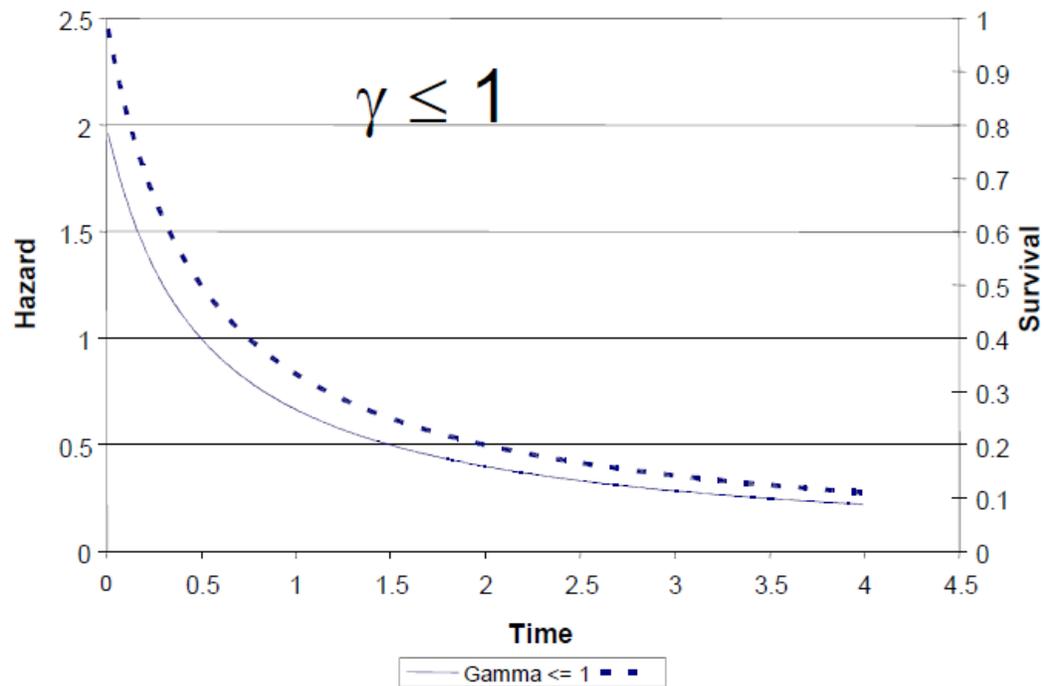
$$tp(t, u) = 1 - \exp\left\{\frac{\lambda}{\gamma}(e^{\gamma(t-u)} - e^{\gamma t})\right\}$$

$tp(t, u) = 1 - \exp\left\{\frac{\eta\lambda}{\gamma}(e^{\gamma(t-u)} - e^{\gamma t})\right\}$  pour le bras d'intervention, où  $\eta$  est le rapport de risque

# Distribution Log-Logistique

$$S(t) = \frac{1}{1 + \lambda t^\gamma}$$

$$h(t) = \frac{\lambda \gamma t^{\gamma-1}}{(1 + \lambda t^\gamma)^2}$$



# Distribution Log-Normale

♥ Très similaire à la distribution log-logistique avec  $\gamma > 1$

♥ Spécification :

$$\text{Log}(T) \sim \text{Normal}(\mu, \sigma)$$

♥ Distribution de survie :

$$S(t) = 1 - \Phi\left[\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right]$$

Où  $\Phi$  est la distribution normale cumulative standard



# AJUSTEMENT DES COURBES

# Etapes de la reconstruction des données individuelles

1

- Extraction des coordonnées des courbes de KM publiées

2

- Vérification de la cohérence des extractions

3

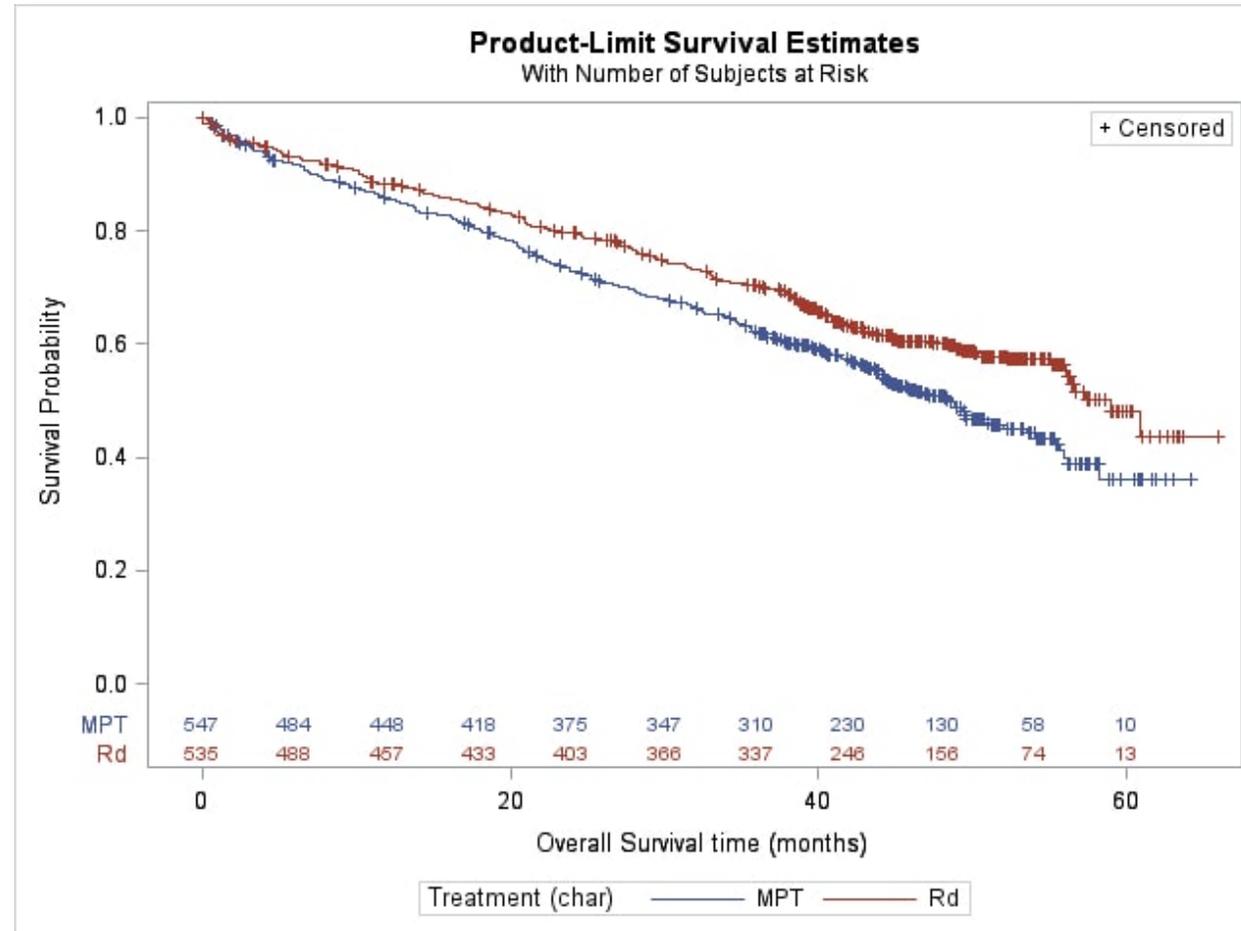
- Groupement des points numérisés par intervalles du temps

4

- Reconstruction des données initiales des patients sous R (algorithme de Guyot \*)

\* Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:9.

# Courbe de Kaplan-Meier : Survie Globale en Myélome multiple



B

A

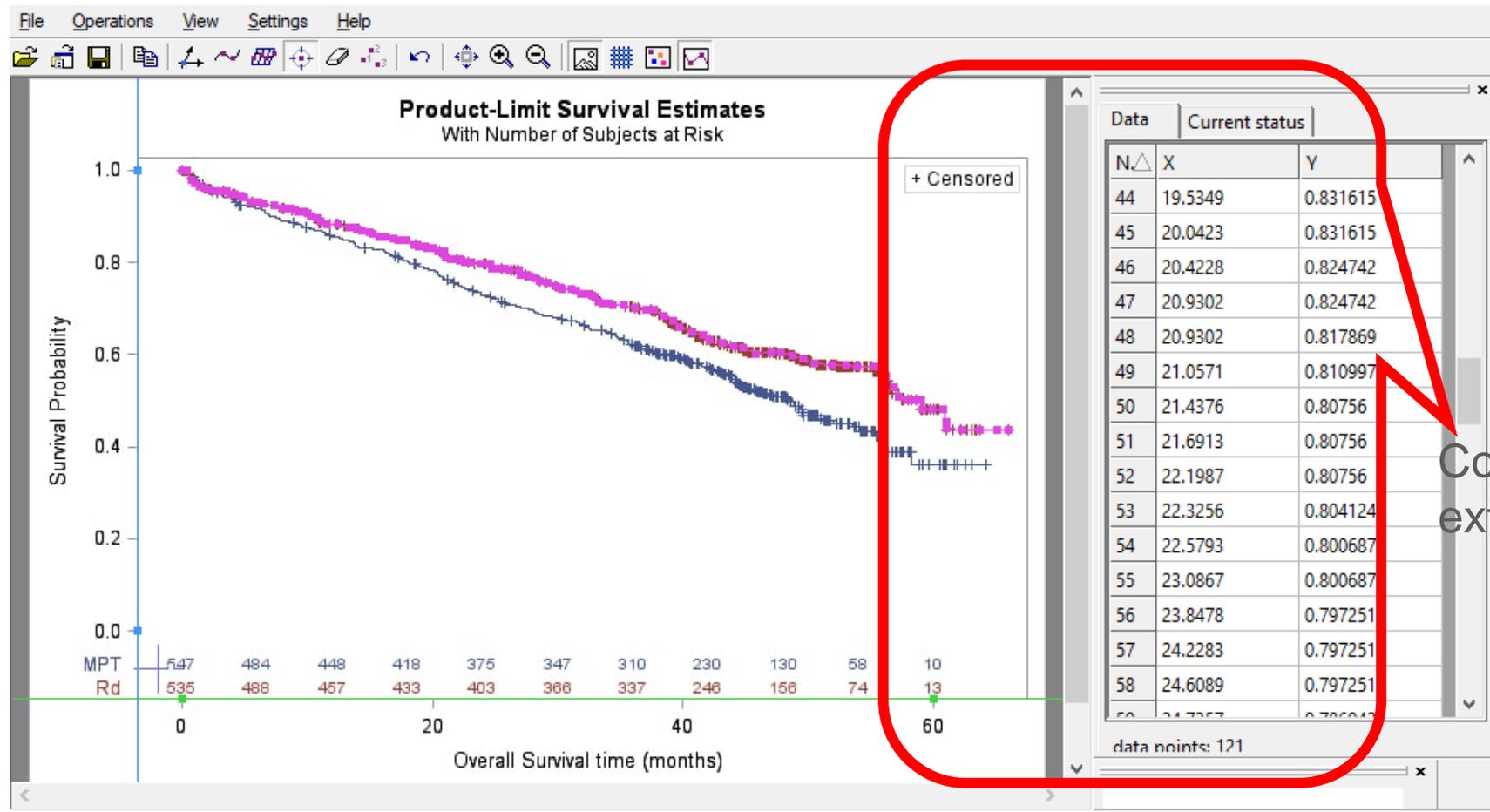
# Logiciels de numérisation des courbes de survie

	PLATFORM	COST	AUTOMATIC DETECTION	FILES SUPPORTED	POST ACQUISITION ANALYSIS	YEAR
Dagra: Digitize graphical data	Windows	\$49.95	yes	~ all image formats	no	2012
DataThief	Windows, MacOS, Unix	\$25	no	JPG, PNG, GIF	no	2006
dcsDigitiser	Windows	\$423	yes	~ all image formats	yes	2015
Digitizelt	Windows, MacOS, Unix	\$49	yes	~ all image formats	no	2014
Engauge	Windows, MacOS, Unix	Free	yes	~ all image formats	no	2015
g3data	Windows	Free	no	~ all image formats	no	2011
Get Data	Windows	Free	yes	~ all image formats	no	2013
Graph Click	MacOS	Free	yes	~ all image formats	no	2014
im2graph	Windows, Linux	Free	yes	~ all image formats	no	2015

Tous les logiciels suivent un processus similaire pour convertir histogrammes, diagrammes de dispersion, et tracés linéaires en séries de chiffres

1. Accéder au graphique
2. Régler l'échelle
3. Numériser les points de données
4. Exporter les données

# 1. Numérisation de la courbe de survie avec GetData Graph Digitizer



Coordonnées  
extraites

## 2. Vérification de la cohérence des coordonnées extraites

- Les données individuelles (DIP) colligées sont extrapolées sous Excel.
- Il est important de vérifier que la survie diminue avec le temps pour éviter que des messages d'erreurs apparaissent à l'étape suivante de l'algorithme qui traite les données extraites.
- Il est également important d'exprimer les données de survie en termes de proportions de patients et non pas sous forme de pourcentages.

# 3. Groupement des points numérisés par intervalles du temps

Création d'une 2<sup>ème</sup> série de données composée des intervalles sur la période de suivi de 5 ans (60 mois)

**Tableau 1**

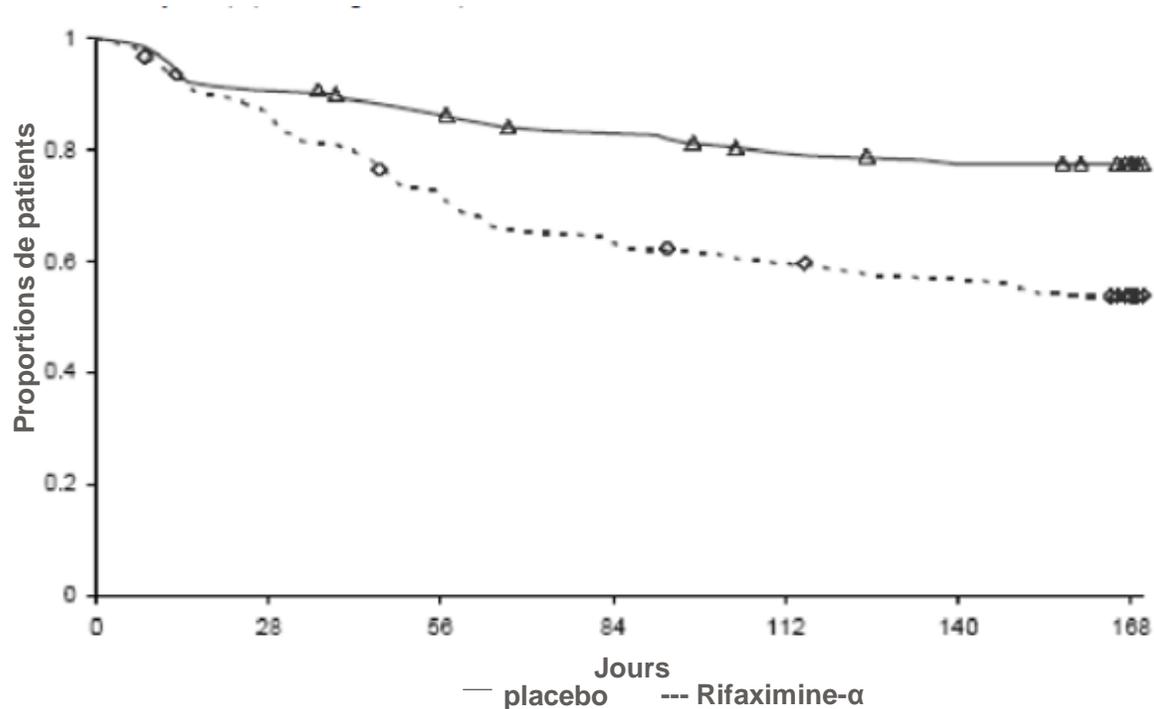
Rang coordonnées k	Temps (Mois) Tk	Proportion des survies Sk
1	0	1
2	0,26	0,9967
3	0,56	0,9843
4	0,75	0,9818
5	0,86	0,9777
6	0,97	0,974
7	1,61	0,9627
8	1,88	0,9581
9	2,03	0,9555
10	2,36	0,954
11	3,79	0,9524
12	4,09	0,9488
13	4,69	0,9432
14	4,88	0,9427
15	4,99	0,9401
16	5,33	0,9355
17	5,55	0,9314
18	5,85	0,9303
19	6,23	0,9288
20	6,46	0,9278
21	6,49	0,9252
22	6,61	0,9231
23	7,06	0,9226
24	7,39	0,9221
25	7,58	0,9206
26	7,81	0,9185
27	8,07	0,9164

**Tableau 2**

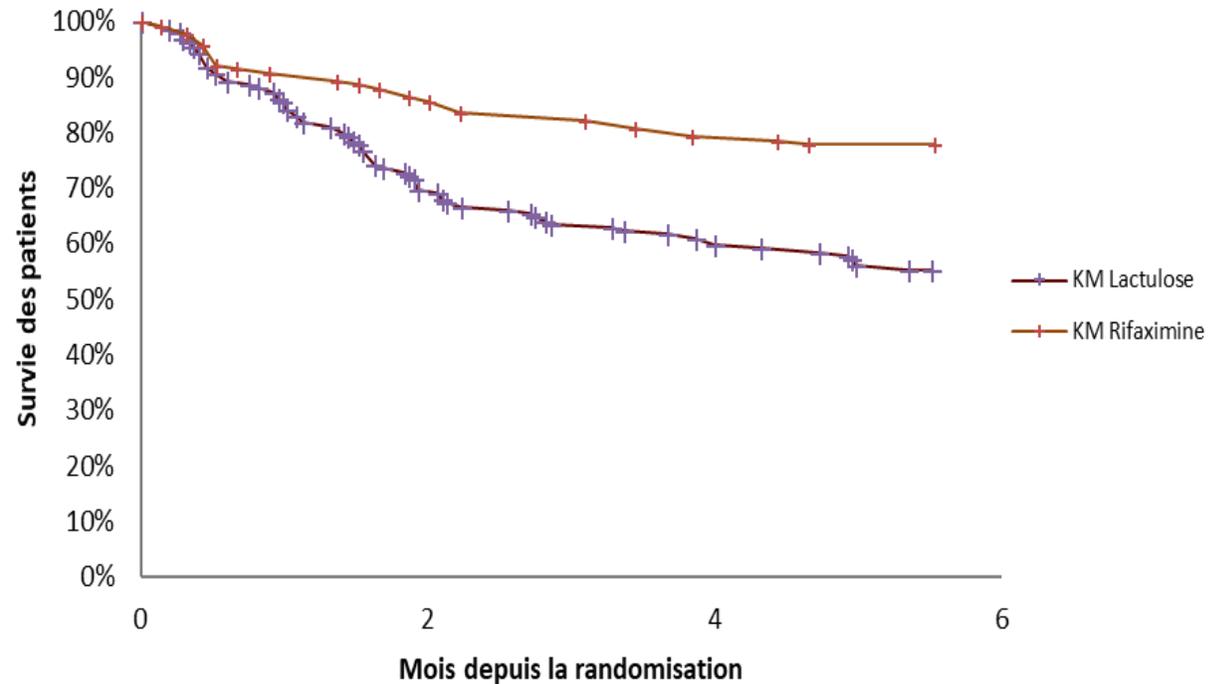
Intervalle	Temps (mois)	Borne sup	Borne inf	#Pts à risque
1	0	1	18	535
2	6	19	57	488
3	12	58	215	457
4	18	216	418	433
5	24	419	589	403
6	30	590	782	366
7	36	783	820	337
8	42	821	842	246
9	48	842	863	156
10	54	864	896	74
11	60	897	920	13

# Courbes de Kaplan-Meier : Survie Globale

## Initiales



## Reconstituées



# Choix des Ajustements Paramétriques

- Lois de distributions utilisées pour les ajustements:
  - **Exponentielle**
  - **Weibull**
  - **Gompertz**
  - **Log-normale**
  - **Log-logistique**
  - **Modèles plus flexibles** (poly-Weibull model, spline-based modèle paramétrique, generalized gamma, generalized F-model, etc.)
- Impliquent généralement deux paramètres :
  - paramètre d'échelle ( $\lambda$ ) et de forme ( $\gamma$ )
- Modèle de survie choisi doit être justifié avec les :
  - mesures statistiques (validité interne)
  - plausibilité clinique (validité externe)

# Choix des Formes Fonctionnelles Appropriées

50

## Comparaison Graphique

Inspection visuelle



## Tests Statistiques

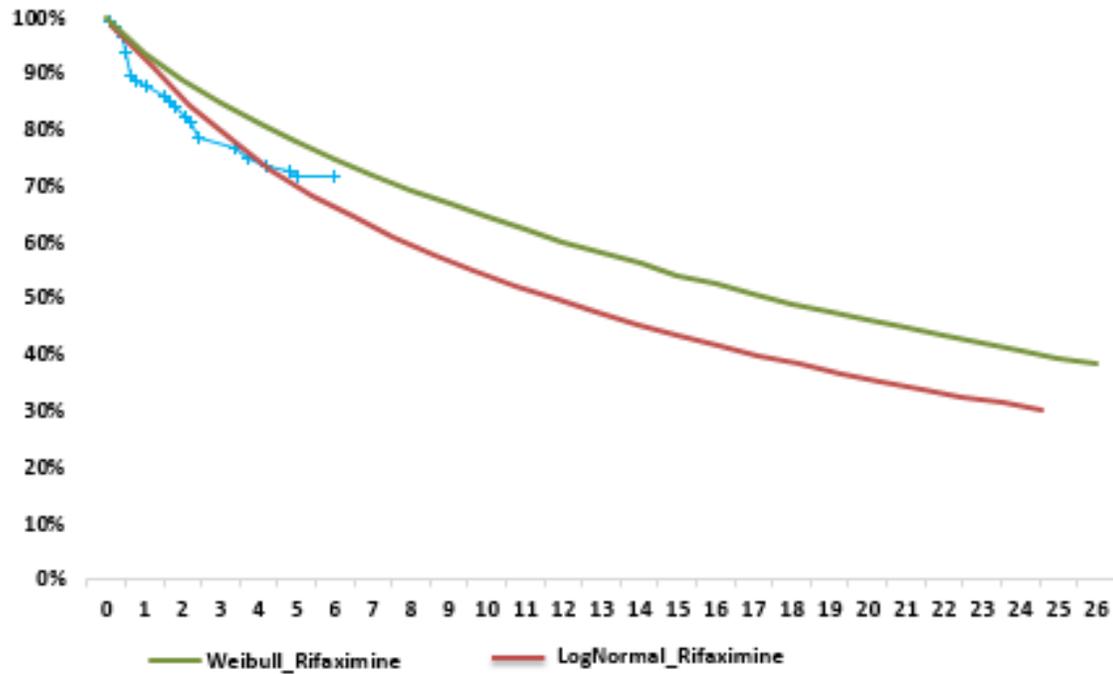
- Critère d'information d'Akaike (AIC)
- Critère d'information bayésien (BIC)
- Log-vraisemblance ( $\log(L)$ )
- Log-cumulative hazard plot
- Résidus marginales



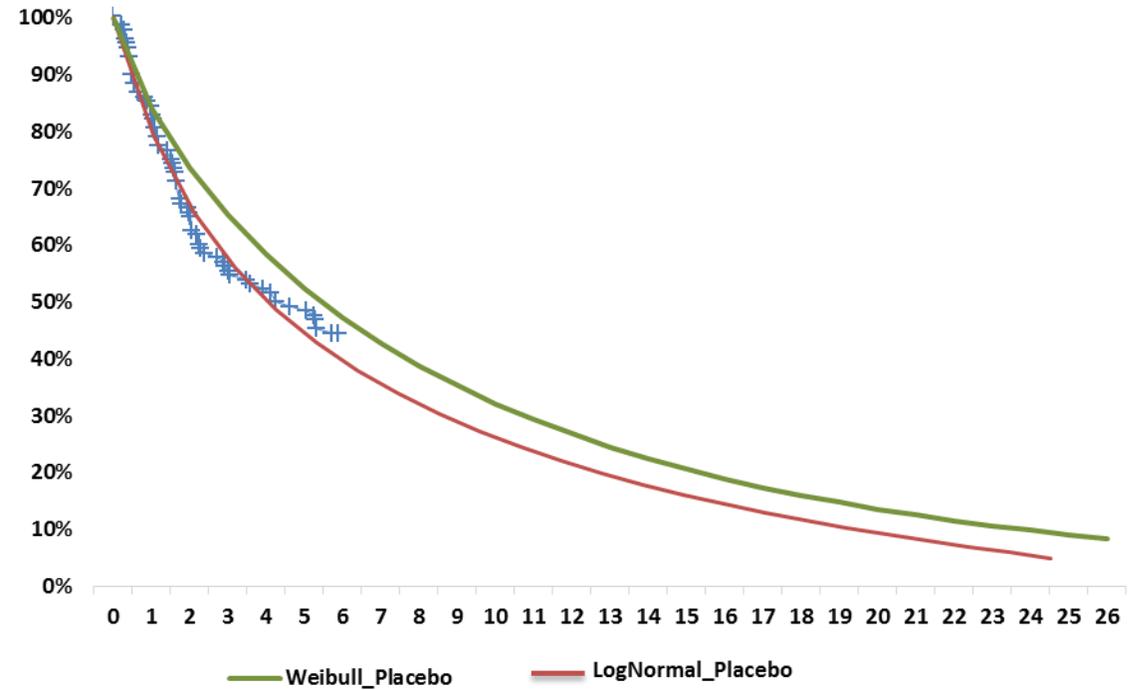
## Validité Clinique et Externe

Evaluation de la pertinence clinique de la partie extrapolée de la courbe de survie

# Extrapolation



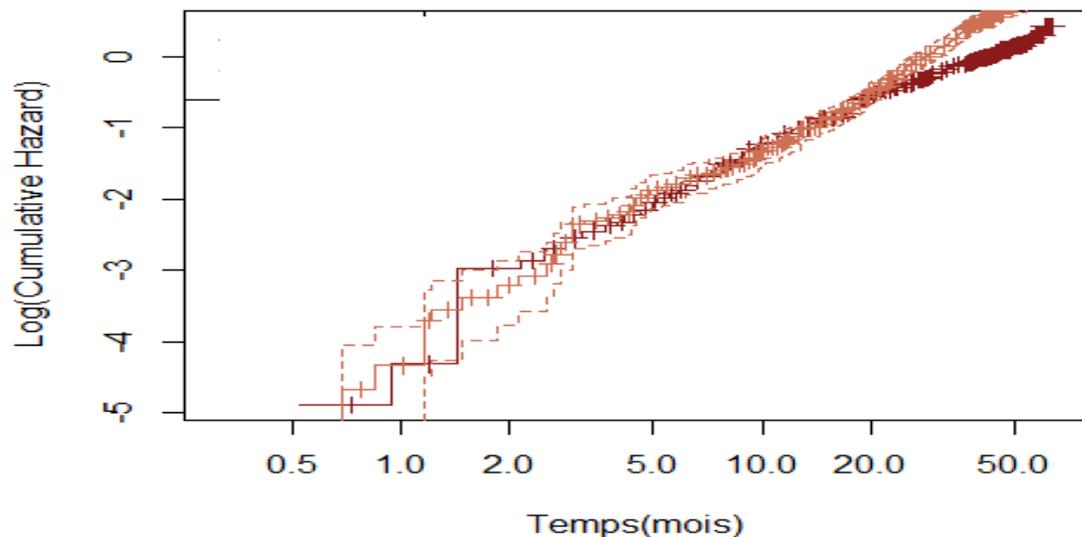
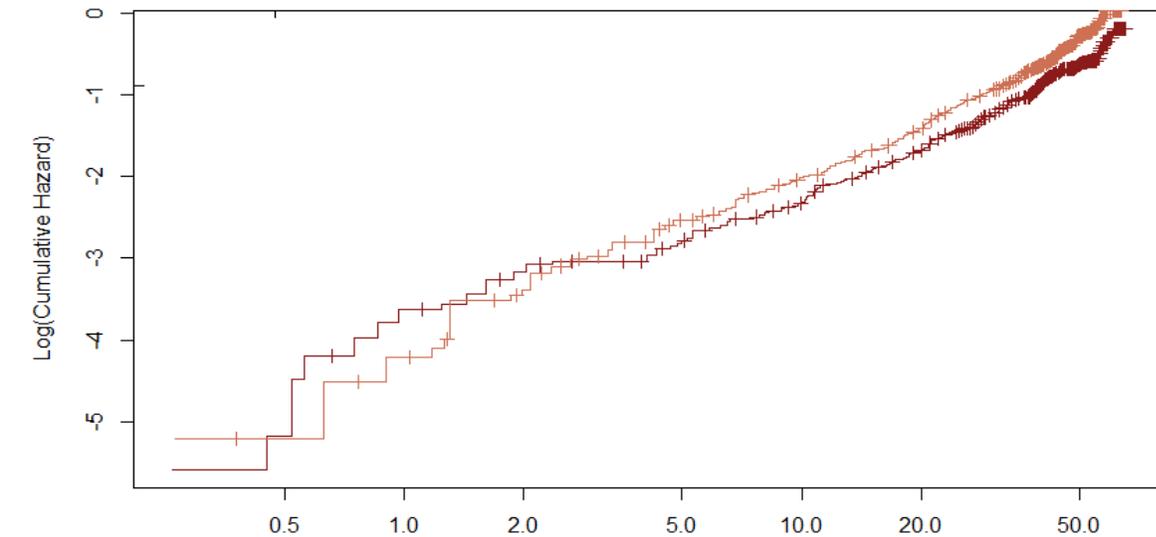
KM-Rifaximine



KM-Placebo

# Modèle à risque proportionnel vs modèle à risque accéléré

52



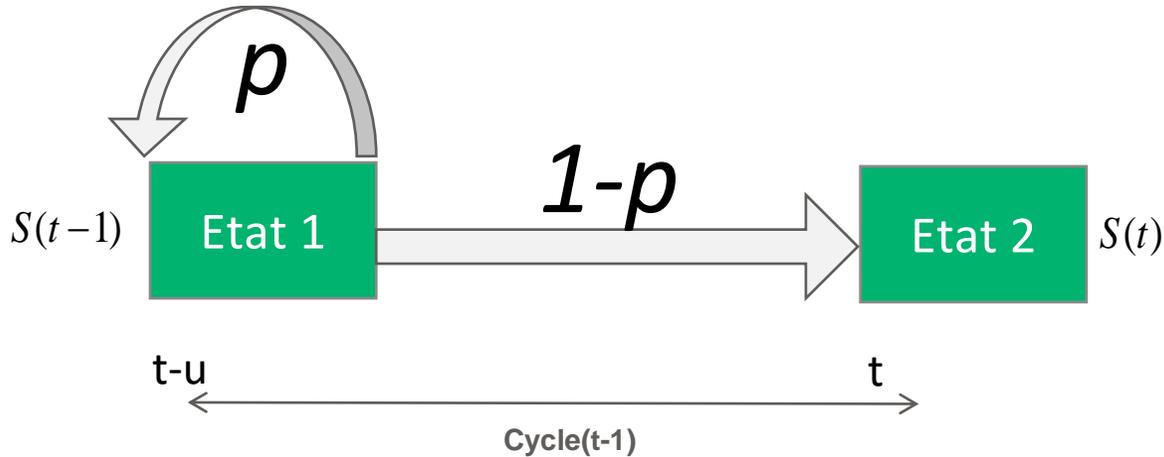
✔ Courbes représentant les Log des fonctions de risque cumulé des courbes KM sont **parallèles** :

- **Proportionnalité des risques** pour les deux traitements
- Choix d'une seule forme fonctionnelle et estimation dérivée de la courbe pour deuxième traitement

✔ Courbes ne sont pas **parallèles** :

- Rejet de l'**hypothèse de risque proportionnel**; les risques entre les traitements ne sont pas proportionnels
- Ajustement des courbes de survie doit se faire séparément pour les deux traitements

# Probabilités de Transition



Au début du cycle  $t$  le patient peut:

- Soit se maintenir dans l'état de santé qui était le sien en  $t-1$  (Etat 1) avec une probabilité  $p$  sachant qu'il était vivant en  $S(t-u)$
- Soit voir son état de santé se dégrader ou s'améliorer selon une probabilité  $(1-p)$  en passant de l'Etat 1 à l'Etat 2

- $p$  représente la probabilité de rester dans l'état 1 à la fin de la période (au temps  $t$ ) sachant que le sujet était dans l'état 1 en début de période ( $t-u$ ), c'est-à-dire:

$$p = S(t)/S(t-u)$$

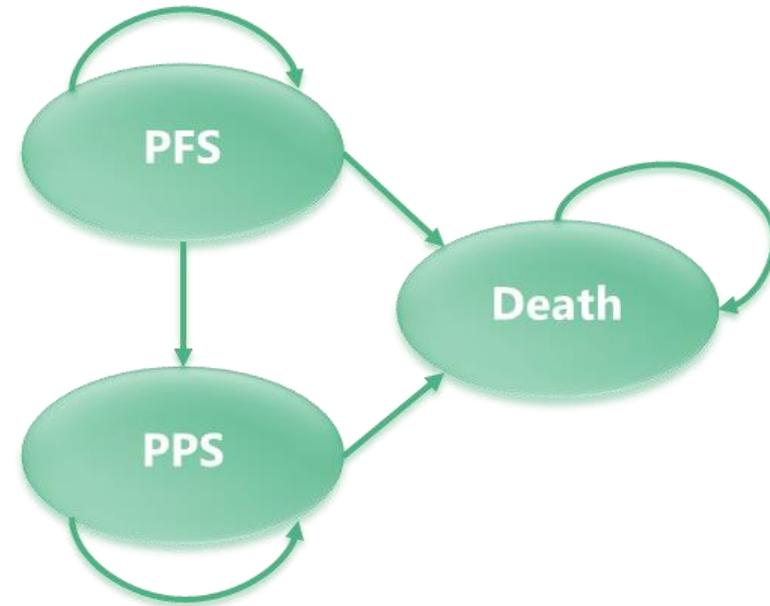
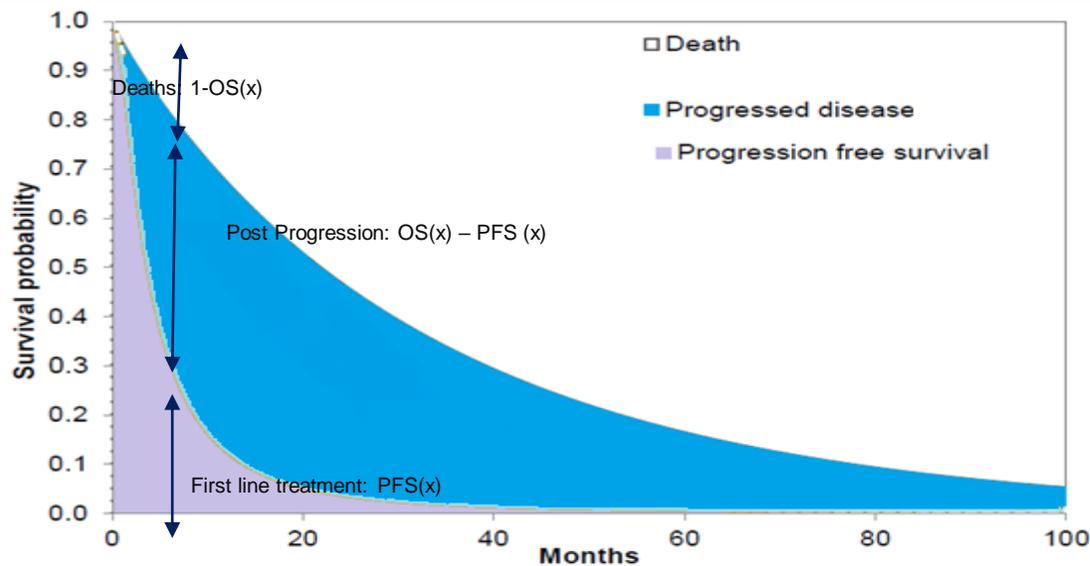
- La probabilité d'évoluer vers un autre état de santé au temps  $t$  est alors :

$$t_p(t_u) = 1 - p = 1 - S(t)/S(t-u)$$

$$t_p(t_u) = 1 - S(t)/S(t-u)$$

# Analyse de survie partitionnée

- Les modèles de survie partitionnée peuvent être également basés sur différentes courbes de survie
- Dans ce cas, les probabilités sont basées sur la différences entre l'aire sous la courbe des différentes courbes de survie





Réseau  
d'Evaluation  
en Economie  
de la Santé

- » **Adresse:** REES France  
28, rue d'Assas  
75 006 Paris, France
- » **Téléphone:** +33 (0)1 44 39 16 90
- » **E-mail:** [ecabout.reesfrance@orange.fr](mailto:ecabout.reesfrance@orange.fr)
- » **Web:** [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)

**REES**  
F R A N C E